MONOGRAPHIE DU PRODUIT

DIPROSONE^{MD}
POMMADE/CRÈME/LOTION
(dipropionate de bétaméthasone 0,05%)

Corticostéroïde Topique

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, Quebec H9H 4M7

DATE DE RÉVISION:
Le 1 septembre 2011

No de contrôle: 144901

^{MD}**Marque Déposée**

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

DIPROSONE Pommade/Crème/Lotion

Dipropionate de bétaméthasone USP 0,05% p/p

CLASSE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Le DIPROSONE 0,05% (dipropionate de bétaméthasone) est un corticostéroïde topique.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

De nombreuses études cliniques ont établi l'efficacité et la sécurité relative de DIPROSONE dans le traitement de diverses affections dermatologiques justiciables d'une corticothérapie.

Les recherches cliniques ont spécialement insisté sur les affections plus rebelles, telles que le psoriasis et la dermatite atopique.

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES

Le DIPROSONE est doué d'actions anti-inflammatoire, anti-prurigineuse et anti-allergique dans le traitement local des dermatoses justiciables d'une corticothérapie. De telles affections comprennent le psoriasis, la dermatite de contact (dermatite vénéneuse), la dermatite atopique (eczéma infantile, dermatite allergique), la névrodermite (lichen simplex chronique, lichen plan, eczéma, dermatite eczémateuse), l'intertrigo, la dyshidrose (pompholyx), la dermatite séborrhéique, la dermatite exfoliative, la dermatite solaire, la dermatite de stase, ainsi que le prurit anogénital et sénile. La lotion est formulée de façon à étendre facilement sans adhérence aux poils et facilite le traitement des dermatoses, tel que le psoriasis, et la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

CONTRE-INDICATIONS

Les corticostéroïdes topiques sont contre-indiqués dans les cas d’infections bactérienne, fongique ou tuberculeuse non traitées qui affectent la peau et dans certaines infections virales comme l’herpès, la varicelle et la vaccine. Une hypersensibilité aux ingrédients de la préparation constitue aussi une contre-indication à son emploi.

MISE EN GARDE

Grossesse et allaitement: L'innocuité des corticostéroïdes topiques pendant la grossesse n'a pas été établie, les médicaments de cette classe thérapeutique ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. Les femmes enceintes ne doivent pas appliquer de médicament à base de corticostéroïdes sur des régions étendues, en grandes quantités, ni pendant de longues périodes.

Étant donné que l'on ignore si l'administration de corticostéroïdes topiques peut entraîner une absorption générale suffisante pour que les ingrédients du médicament soient excrétés dans le lait maternel, il faut choisir, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, entre cesser d'allaiter ou cesser de prendre le médicament.

Pédiatrie: Les effets secondaires rapportés à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie systémique, y compris l'arrêt de la fonction surrénale, sont également susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes topiques, particulièrement chez les nourrissons et les enfants.

L'application de stéroïdes topiques sur de grandes surfaces cutanées ou l'utilisation de pansements occlusifs peut donner lieu à une absorption systémique importante. Pour réduire ce risque dans de telles conditions ou dans la perspective d'un traitement de longue durée, des précautions s'imposent, particulièrement chez les nourrissons et les

enfants. Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et aux effets des corticostéroïdes exogènes provoqués par les corticostéroïdes topiques parce que, chez eux, l'absorption est plus importante due à un rapport de la surface cutanée au poids corporel plus élevé. L'administration, à des enfants, de corticostéroïdes topiques doit se limiter à la plus faible quantité pouvant exercer un effet thérapeutique. La corticothérapie de longue durée peut entraver la croissance et le développement des enfants.

On a signalé des cas de suppression de l'axe HHS, de syndrome de Cushing, de retard de la croissance staturale, de retard du gain pondéral et d'hypertension intracrânienne chez des enfants ayant reçu des corticostéroïdes topiques. Une inhibition de la fonction surrénalienne chez les enfants se traduit par la baisse des taux plasmatiques de cortisol et par l'absence de réponse aux stimulations par l'ACTH. Par ailleurs, l'hypertension intracrânienne se manifeste par un bombement de la fontanelle, des céphalées et de l'œdème papillaire bilatéral.

La lotion contient de l'alcool isopropylique et peut causer des picotements lorsqu'elle est appliquée sur une peau éraflée ou brûlée par le soleil. Ce produit ne doit pas être employé dans les yeux ni dans la région péri-oculaire.

PRÉCAUTIONS

Les corticostéroïdes topiques devraient être utilisés avec prudence sur les lésions près de l'œil.

Bien que les réactions d'hypersensibilité soient rares avec des applications locales de corticostéroïdes, si des signes de sensibilisation ou d'irritation se manifestent, cesser l'administration du médicament et prescrire un traitement approprié.

En cas d'infections bactériennes ou fongiques de la peau, employer un agent antimicrobien approprié comme premier traitement et le DIPROSONE comme adjuvant topique pour enrayer l'inflammation, l'érythème et les démangeaisons. Si l'on n'observe pas d'amélioration symptomatique en quelques jours ou jusqu'à une semaine, interrompre l'administration du DIPROSONE jusqu'à ce que l'infection soit enrayée.

L'application de stéroïdes topiques sur de grandes surfaces cutanées, en particulier sous pansements occlusifs, peut donner lieu à une absorption systémique importante. Pour diminuer ce risque, lorsqu'on envisage un traitement de longue durée, interrompre périodiquement le traitement ou ne traiter qu'une partie du corps à la fois.

On doit informer les malades d'aviser tous les médecins qu'ils consultent de l'emploi préalable de corticostéroïdes.

On ne doit pas employer de pansements occlusifs en présence de fièvre.

EFFETS SECONDAIRES

Les réactions locales suivantes se sont produites en de rares occasions avec l'emploi de corticostéroïdes topiques: sensations de brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse de la peau, folliculite, hypertrichose, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite périorale, eczéma allergique de contact. Les réactions suivantes peuvent survenir plus fréquemment avec l'emploi de pansements occlusifs: macération et atrophie de la peau, infection secondaire, vergetures et miliaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes: L'usage excessif ou prolongé des corticostéroïdes topiques peut entraîner la suppression de la fonction hypophyso-surrénalienne qui se manifeste par une

insuffisance surrénalienne secondaire et des signes d'hypercorticisme, y compris le syndrome de Cushing.

Traitement: Il faut administrer le traitement symptomatique approprié. Les symptômes d'hypercorticisme aigu sont habituellement réversibles. Si nécessaire, il faut traiter le déséquilibre électrolytique. En cas de toxicité chronique, on recommande le retrait graduel des corticostéroïdes.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Appliquer un mince film de DIPROSONE pour recouvrir complètement la région affectée. Masser légèrement pour le faire pénétrer entièrement dans la peau. La fréquence usuelle d'application est de deux fois par jour. Pour certains malades, on peut réussir un traitement d'entretien avec des applications moins fréquentes.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Le dipropionate -17, 21 de bétaméthasone USP:

Formule Moléculaire:

$C_{28}H_{37}FO_7$

Poids Moléculaire:

504.59

Nom Chimique:

9-Fluoro-11ß,17,21-trihydroxy-16ß-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate.

Description:

Poudre de couleur allant de blanc à crème, libre de substance étrangère. Point de fusion ±3°, entre 170° et 179° avec décomposition.

Entreposage:

Garder entre 15° et 30°C.

Présentation:

DIPROSONE pommade/crème

Tubes de 15 g et 50 g.

DIPROSONE lotion

Flacons compressibles de 30 mL et de 75 mL.

Composition:

DIPROSONE crème:

Un g de crème contient 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate USP) dans un excipient hydromiscible. Ingrédients non médicinaux: alcool cétostéarique, chlorocrésol, huile minérale, phosphate monosodique, acide phosphorique, éther monocétylique de polyéthylèneglycol 1000, hydroxyde de sodium, eau, paraffine molle.

DIPROSONE pommade:

Un g de pommade contient 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate USP) dans un excipient dénué de lanoline. Ingrédients non médicinaux: paraffine molle USP.

DIPROSONE lotion:

Un g de lotion contient 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate USP). Ingrédients non médicinaux: alcool isopropylique, carbomer 934P, eau et hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

ÉTUDES CLINIQUES

L'épreuve de vasoconstriction de McKenzie-Stoughton[1] fut effectuée pour comparer le dipropionate de bétaméthasone à un certain nombre d'autres corticostéroïdes topiques fluorinés d'emploi le plus répandu. De cette épreuve, il ressort que le dipropionate de bétaméthasone est significativement plus actif ($p<0,05$) que l'acétonide de fluocinolone, le caproate de fluocortolone avec fluocortolone, le pivalate de fluméthasone et le valérate de bétaméthasone[a]. S'il n'a pas été démontré de façon concluante que l'épreuve de vasoconstriction pouvait s'appliquer directement aux situations cliniques, les résultats ont cependant montré que le dipropionate de bétaméthasone était actif à la concentration de 0,000016%, soit la plus faible concentration étudiée ayant fait preuve d'activité.

Plus tôt au cours de l'investigation en pharmacologie clinique, une étude de tolérance humaine et d'efficacité[2] avait été effectuée sur quatre malades hospitalisés souffrant de psoriasis. Chacun d'eux reçut 15 g de crème b.i.d. pendant dix jours. Aucune modification attribuable au traitement ne fut observée dans les signes vitaux, le poids, la chimie

---

[a] Tel qu'évalué d'après une analyse approfondie de l'activité relative, décrite par D.J. Finney dans "Probit Analysis", publié par Hafner, 1971.

sanguine, la numération globulaire et formule leucocytaire ou les analyses d'urine. Trois cas sur quatre présentèrent des diminutions dans les taux de 17-KS et 17-OHCS urinaire, toutefois aucun ne présenta de diminution significative dans les taux de cortisol sérique. Il n'y eut aucun signe de perte de réaction surrénale après le traitement.

Les essais cliniques ont révélé que le dipropionate de bétaméthasone à 0,05% était significativement plus efficace, dans le traitement de la dermatite atopique, que l'excipient, d'une part, ou une crème à base d'acétonide de fluocinolone à 0,025%, d'autre part. Les mêmes résultats ont été obtenus dans des essais comparatifs similaires en cas de psoriasis.

La différence était peu significative entre le dipropionate de bétaméthasone à 0,05% et l'acétonide fluocinolone à 0,025%, au cours d'essais comparatifs en cas de dermatite de contact; ces deux préparations firent preuve d'efficacité.

Des essais comparatifs limités avec l'acétonide de fluocinolone à 0,05% en cas de dermatoses justiciables d'une corticothérapie n'ont pas révélé de différence significative entre les deux préparations.

La lotion DIPROSONE a fait l'objet d'une étude de sensibilisation de contact, évalué au moyen du test modifié de Draize, aucune réaction de sensibilité pouvant produire une photodermatite n'a été rapportée.

TOXICOLOGIE

Aiguë (dipropionate de bétaméthasone) une seule administration

Forme	Souris	Rat	Lapin	Cobaye
Oral (cr.)	>15,000	>15,000	-	-
Oral (pom.)	>2,000	>1,000	-	>2,000
Oral* (lot.)	>5.0	>5.0	-	-
Dermal (cr.)	-	>3,330	>3,330	-
Dermal*(lot.)	-	>3.3	>3.3	-
I.M. (inj.)	74	>100	2.5-5.5	-

*Décès attribuables à l'alcool isopropylique dans la lotion.

Subaiguë

Une étude de toxicité par voie buccale chez des chiens pendant quatre semaines, avec le dipropionate de bétaméthasone, n'a causé aucun effet toxique. Les variations d'ordre hématologique, biochimique et physiologique, ainsi que les modifications notées dans certains organes se sont montrées réversibles et furent considérées comme étant causées par l'action pharmacologique du corticostéroïde. On a effectué des études de toxicité dermique subaiguë chez des souris, des rats et des lapins. L'application d'une quantité de crème allant jusqu'à un gramme par rat et par jour, six jours par semaine pendant huit semaines, a montré que la crème était bien tolérée et l'on n'a trouvé aucune lésion attribuable au dipropionate de bétaméthasone. On a obtenu des résultats similaires avec la pommade.

Les études de dermotoxicité avec la lotion ont démontré qu'il n'y a pas eu de changement au niveau de la peau des rats ou des cobayes. Chez les rats traités pendant 15 jours, il y eut des activités systémiques minimes (poids réduits du thymus et des surrénales). Chez les cobayes traités topiquement avec la lotion jusqu'à 2 ml/kg pendant 15 jours, aucun signe d'irritation cutanée ou d'absorption percutanée de corticostéroïde n'a été démontré.

D'autres études de toxicité intramusculaire chronique chez les rats, à la dose de 0,1, 0,5 et 1 mg/kg, une fois par semaine pendant 13 semaines, ont révélé que le dipropionate de bétaméthasone était bien toléré.

Carcinogénicité

Des études de toxicité intramusculaire chronique chez les rats, pendant une année, n'ont révélé aucun signe d'activité carcinogène du dipropionate de bétaméthasone; la posologie était de 0,5 mg/kg à 3,5 mg/kg.

Reproduction et tératologie

Des études normales de tératologie et de reproduction effectuées sur des lapins ont montré que le dipropionate de bétaméthasone causait des effets tératogènes typiques de nombreux autres corticostéroïdes.

Autres effets

Il n'y a pas eu d'altération sur l'ECG lorsque la lotion a été étudiée chez les rats. De même, il n'y a pas eu d'effet immédiat ou retardé sur la pression sanguine chez les rats et les chats ni sur les valeurs respiratoires chez les chats.

BIBLIOGRAPHIE

1. McKenzie, A.W. et Stoughton, R.B.: Method for comparing percutaneous absorption of steroids. Arch. of Dermatology, 86, 608-610, 1962.

2. Abele, Donald C.: Human tolerance and effectiveness, study of betamethasone dipropionate cream 0.05%, 1972. (Dossiers de recherches cliniques, Schering Canada Inc.)